

## Agata Chrzanowska-Kapica

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

# Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka

BRAF and MEK inhibitors in therapy of advanced melanoma

### Adres do korespondencji:

Lek. Agata Chrzanowska-Kapica  
 Oddział Onkologii Klinicznej,  
 Centrum Onkologii  
 im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie  
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
 tel.: +48 81 454 10 28  
 e-mail: agatachrzanowska77@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Planowanie leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w stadium rozsiewu w ostatnich latach uległo zmianie. Nowe terapie, możliwe obecnie do zastosowania, dają ogromną szansę na powstrzymanie rozwoju choroby oraz wydłużenie przeżycia pacjentów, dla których do niedawna nie było skutecznych opcji terapeutycznych. Chemioterapia, stosowana jeszcze nie tak dawno, nie wydłużała przeżycia i była obciążona dużą toksycznością. Pojawienie się nowych terapii, immunoterapii oraz inhibitorów BRAF i MEK, otworzyło nową erę w leczeniu nieoperacyjnego i rozsiańego czerniaka.

W pracy zaprezentowano przypadek 50-letniego chorego na rozsianego czerniaka skóry z obecnością mutacji *BRAF*. Początkowo pacjentowi usunięto zmianę ze skóry oraz wykonano limfadenektomię pachową po stronie lewej z powodu przerzutów do węzłów chłonnych. W 2014 roku usunięto wznówę miejscową z pachy lewej i przeprowadzono radioterapię. Do rozsiewu choroby doszło w 2017 roku. Z uwagi na zaawansowanie choroby oraz podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) zdecydowano o rozpoczęciu leczenia inhibitorami BRAF/MEK w ramach programu lekowego. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano częściową regresję zmian. Obecnie chory kontynuuje tę terapię. Zastosowano dotychczas 19 kursów leczenia, uzyskując całkowitą regresję zmian w narządach miękkich i węzłach chłonnych z resztkowymi zmianami w tkance podskórnej.

**Słowa kluczowe:** czerniak, leczenie ukierunkowane molekularnie, inhibitory BRAF/MEK

### ABSTRACT

The planning of treatment for patients with advanced melanoma at the dissemination stage has changed in recent years. New therapies, which are currently available for use, offer a great opportunity to stop the development of the disease and extend survival to patients for whom until recently there were no effective therapeutic options. Chemotherapy, which was used not so long ago, did not have an effect on survival and was burdened with high toxicity. The emergence of new therapies, immunotherapy and inhibitors of BRAF and MEK, has opened a new era in the treatment of inoperable and disseminated melanoma.

It is a case of a 50-year-old patient with disseminated cutaneous melanoma with the presence of the *BRAF* mutation. Initially, the patient had a removed lesion from the skin and performed axillary lymphadenectomy on the left side due to lymph node metastases. In 2014, the local recurrence of the disease from the left armpit was removed and radiotherapy was performed. The disease was spread in 2017. Due to the severity of the disease and elevated LDH level, it was decided to start treatment with BRAF/MEK inhibitors. After 3 months of treatment partial regression of lesions was obtained. Currently, the patient continues treatment with inhibitors. So far, 19 treatment courses have been used, observing total regression of lesions in parenchymatous organs and lymph nodes and residual changes in subcutaneous tissue.

**Key words:** melanoma, targeted therapy, inhibitors BRAF/MEK

## Wstęp

W ostatnich latach leczenie pacjentów z rozsiałym czerniakiem uległo ogromnej zmianie. Mimo dostępności wielu zarejestrowanych nowych preparatów leczenie tego schorzenia pozostaje nadal bardzo dużym wyzwaniem dla onkologów. Wybierając obecnie terapię u chorego na czerniaka, należy kierować się nie tylko wynikami badań molekularnych, które warunkują skuteczność zastosowanego leczenia, ale także możliwościami refundacyjnymi, często wymuszającymi podawanie danych leków w określonych przez płatnika sekwencjach.

## Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek chorego leczonego z powodu rozsiewu czerniaka z zastosowaniem inhibitorów BRAF i MEK.

Pacjent w wieku 50 lat, z rozpoznaniem czerniaka skóry brzucha. W lutym 2009 roku usunięto zmianę umiejscowioną na skórze brzucha — w wyniku badania histopatologicznego opisano: *melanoma malignum epithelioides typus nodularis*. Clark III. Breslov 1 mm. Zmiana wycięta z marginesem tkankowym.

Następnie 20 lutego 2009 roku wykonano limfoscintyografię węzłów wartowników pachy prawej i lewej (wynik badania histopatologicznego węzłów lewej pachy: *melanoma malignum epitheliocellulare metastaticum*. Maksymalna średnica 0,7 cm). Z powodu przerzutów do węzła wartownika pachy usunięto układ chłonny lewej pachy. Chory pozostawał pod obserwacją.

We wrześniu 2014 roku usunięto wznówę w lewej jamie pachowej, a następnie przeprowadzono radioterapię łoży pooperacyjnej. Po zakończeniu radioterapii chory nadal pozostawał pod obserwacją.

W tomografii komputerowej (TK) z maja 2017 roku stwierdzono mnogi rozsiew do węzłów chłonnych w lewej pachwinie, w nadnerczu, guzki metastatyczne w obu płucach oraz liczne zmiany guzkowe w tkance podskórnej całego brzucha o średnicy od 2 do 4 cm.

Z powodu licznych zmian przerzutowych opisywanych w TK i wykrycia mutacji w kodonie V600 *BRAF* pacjenta zakwalifikowano do terapii dabrafenibem w skojarzeniu z trametinibem.

Stan ogólny pacjenta oceniono jako bardzo dobry (O wg *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG). Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w chwili stwierdzenia progresji choroby było podwyższone i wynosiło 373 j./l. Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych — morfologia oraz badania stwierdzające wydolność wątroby, nerek i tarczycy — były prawidłowe.

Od maja 2017 roku rozpoczęto leczenie chorego inhibitorami BRAF/MEK. W TK po 3 pierwszych cyklach leczenia stwierdzono częściową regresję wszystkich

zmian opisywanych w wyjściowym badaniu obrazowym. Stężenie LDH uległo normalizacji. Pacjent kontynuował terapię inhibitorami BRAF/MEK i w kolejnych badaniach obrazowych, wykonywanych co 3 cykle, obserwowano dalszą regresję wszystkich zmian.

Chory kontynuuje leczenie do chwili obecnej. Otrzymał już 19 kursów dabrafenibu i trametinibu z bardzo dobrą tolerancją. W ostatnio wykonanym badaniu TK większość zmian uległa całkowitej regresji, pozostały jedynie drobne guzki w tkance podskórnej do 7 mm. Nie obserwuje się toksyczności po zastosowanym leczeniu. Stężenie LDH w badaniu z 2 października 2018 roku wynosiło 197 j./l. Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych świadczących o wydolności narządowej są w normie. Chory jest w bardzo dobrym stanie ogólnym.

## Omówienie

W komórkach większości czerniaków obserwuje się nadaktywność szlaku RAS/RAF/MEK/ERK, przekazującego sygnały z receptorów do czynników wzrostu. Najczęściej wynika to z obecności mutacji aktywujących poszczególne składowe tego szlaku [1].

Leczenie skojarzone za pomocą dabrafenibu i trametinibu wiązało się z dłuższą medianą czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z monoterapią dabrafenibem i wynosiło odpowiednio: 9,4 miesiąca wobec 5,8 miesiąca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,39; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,25–0,62;  $p < 0,001$ ]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł w ramieniu z terapią skojarzoną 76% w porównaniu z 54% w ramieniu z monoterapią ( $p = 0,03$ ). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,5 miesiąca w grupie leczonej w sposób skojarzony w porównaniu z 5,6 miesiąca w grupie otrzymującej dabrafenib w monoterapii.

Skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK jest leczeniem dobrze tolerowanym z niewielką liczbą działań niepożądanych ograniczających dawkowanie. Leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF powoduje mniej powikłań skórnych związanych z paradoksalną aktywacją szlaku MAPK [2].

Z praktyki klinicznej wiadomo obecnie, że leczenie skojarzone inhibitorami BRAF/MEK jest postępowaniem z wyboru u chorych o dużej masie nowotworu z rozsiewem wielonarządowym lub w przypadku szybkiej progresji, gdyż są to leki powodujące najszybszą odpowiedź na leczenie.

## Podsumowanie

Przypadek pacjenta opisanego powyżej stanowi przykład na zastosowanie terapii BRAF/MEK u chorych

z zaawansowanym procesem nowotworowym. W tej grupie chorych (duża masa nowotworu i podwyższone stężenie LDH) zastosowanie w pierwszej kolejności inhibitorów BRAF/MEK pozwala na uzyskanie szybkich i długotrwałych odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnej toksyczności.

## Piśmiennictwo

1. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4340–4346.
2. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. i wsp. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1694–1703.